

Fast buccal tablet.**Publication number:** JP4502318 (T)**Publication date:** 1992-04-23**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- International: *A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/20; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K37/02; A61K45/00; A61K47/26*

- European: A61K9/00M18B

Application number: JP19890501287 19891128**Priority number(s):** US19880278099 19881130**Also published as:**

 EP0371466 (A1)
 ZA8909070 (A)
 US5073374 (A)
 WO9006136 (A1)
 NZ231570 (A)

more >>

Abstract not available for JP 4502318 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0371466 (A1)**

A fast dissolving buccal tablet for administering a medicament includes the active ingredient, a lubricant and a water soluble sugar, such as sorbitol, combined such that the buccal tablet dissolves in about one minute.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑩ 公表特許公報(A)

平4-502318

⑩ 公表 平成4年(1992)4月23日

⑩ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

A 61 K 9/20
31/135
31/275

U

7624-4C
8413-4C
8413-4C※

予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全4頁)

⑩ 発明の名称 速効性パツカル錠

⑩ 特 願 平2-501287

⑩ 出 願 平1(1989)11月28日

⑩ 翻訳文提出日 平3(1991)5月30日

⑩ 国 際 出 願 PCT/US89/05260

⑩ 国際公開番号 WO90/06136

⑩ 国際公開日 平2(1990)6月14日

優先権主張 ⑩ 1988年11月30日⑩ 米国(US)⑩ 278,099

⑩ 発 明 者 マツカーディ、ジョン・エイ

アメリカ合衆国フロリダ州33161、ビスケイン、ハンドレッドトゥ

エンティファースト・ストリート 630 ノース・イースト

⑩ 出 願 人 シェリング・コーポレーション

アメリカ合衆国ニュージャージー州07033、ケネルワース、ギャロ

フビング・ヒル・ロード 2000

⑩ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

⑩ 指 定 国 AT(広域特許), A, U, B, B, E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C F(広域特許), C G(広域特許), C H(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K, E S(広域特許), F 1, F R(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T G(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 水溶性賦形剤を含む医薬用パツカル錠。
2. パツカル錠の速水溶性賦形剤がソルビールである請求項1記載の医薬用パツカル錠。
3. 医薬上許容しうる賦形剤をさらに含む、請求項1若しくは2のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
4. 賦形剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムから選択される、請求項1記載の医薬用パツカル錠。
5. 賦形剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1、2若しくは4のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
6. 活性成分としてキニド、エタゾロン、プログザン、甲狀腺ホルモン、グルコ、エルゴタミン誘導体、プロモクリプタン、組換え性ペプチド及び小分子量蛋白質、フィソスグミニン、スコブラミン、ペラバールを含む、請求項1、2若しくは4記載の医薬用パツカル錠。
7. 活性成分が水溶性賦形剤を含有することを含む、医薬用パツカル錠の製造方法。
8. 速水溶性賦形剤がソルビールである、請求項1記載の方法。
9. 医薬上許容しうる賦形剤をさらに含有することを含む、請求項1若しくは8のいずれかに記載の方法。
10. 医薬上許容しうる賦形剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1記載の方法。
11. 活性成分がエタゾロン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプタン、組換え性ペプチド及び小分子量蛋白質、フィソスグミニン、スコブラミン、ペラバールを含む、請求項1、2若しくは4記載の方法。
12. 實質的に上述に述べられている医薬用パツカル錠。
13. 實質的に上述に述べられている医薬用パツカル錠の製造を要する方法。

明 細 書

速効性パツカル錠

発明の概要

本発明は、ソルビールを必須成分とする賦形剤及び製剤と結合させた、水溶性の活性成分を含むパツカル錠に関する。本錠剤は、予期せぬような副作用に迅速な高濃度放出をもち、活性成分の溶解速度に匹敵する血中濃度を与える。

発明の詳細

本錠剤は、活性成分のパツカル錠と用剤の錠剤に関する。他の新錠剤(錠剤等)方式による錠剤で低いバイオアベイラビリティを示さない活性成分については(錠剤と製剤の間の膜の向きの)パツカル錠とは異なっている。このバイオアベイラビリティの低さは、腸管を通過する際の溶解速度の遅さや腸管から吸収される量に由来する。溶解速度は腸管からの吸収速度に匹敵する血中濃度を得るために必要である。このような薬物の例には、エタゾロン、例えばエタゾロン錠剤及びその塩、及びそのバリエーション、ジビネート若しくはプロビネートの塩の誘導体、プログザン及び関連化合物等のプログザン、アンドロゲン及び蛋白質同化ステロイド等のステロイド類、プロプラノール、甲狀腺ホルモン、ホルミル及びホルミル誘導体、フェンタニル及びスルフェンタニル等の鎮痛剤、エルゴタミン誘導体(片頭痛治療用)、プロモクリプタン(パーキンソン病治療用)、インシュリン及びACTH等の組換え性ペプチド及び小分子量蛋白質、フィソスグミニン、スコブラミン、ペラバール、及びゴロバールがある。良好な腸口バイオアベイラビリティを持つ化合物をパツカル錠とすることも可能であるが、通常そのような薬物は血中濃度で吸収される。エタゾロン等のパツカル錠は非常に高い血中濃度で吸収され、濃度はその後ゆっくりと低下する。これは体内におけるエタゾロンの自然な代謝をなすものであり、それゆえに比較的一定な血中濃度をもちた結果であり、より改善されている。エタゾロン等のステロイドの腸口吸収は、活

性成分が錠剤層から吸収された後直ちに肝臓中で分解されるために実用ではない。

他、次のパッカル錠方は、活性成分を持続的に放出させ、それにより投与形態の崩壊による活性成分の急下しを防ぐように設計されている。他のパッカル錠方には、パッカル錠の崩壊を早めるように崩壊剤を使用するものがある。そのような崩壊剤には、コーンブラム及びストロパック (Korblum and Stosack)、ジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス (J. Pharm. Sciences), 62巻、第43-49頁、1973年；米国特許第1,380,171号；カーン及びルーク (Khan and Luke)、メツファッシュンゲミストンドエアゾールニュース (Mfg. Chemist & Aeronaut News), 1976年1月；及びカーン及びルーク (Khan and Rao)、ジャーナルオブファーマシューティクスアンドファーマコロジー (J. Pharm. Pharmacol.), 28巻、第431-436頁、1976年に開示されているように、ポリビニルピロリドン、デンプン、アルギン酸、カルムアルジド、カルボキシメチルセルロースカルボキシム、グリコールセリウムデンプン、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムである。

本発明は、活性成分がパッカル錠層を通じて予め定められた速度で放出する速効パッカル錠方を教示した。パッカル錠方からのこのような迅速な放出は、血中レベルの急激な上昇をなし導けるため大用量の投与に役立つ。さらに予見せぬことに、該パッカル錠からの薬物の迅速な放出は、他のパッカル錠において薬物が投与形態のまゝ飲み下すのを防ぐために必要な緩衝剤を不必要にする。そのような緩衝剤含有パッカル錠は、例えば、米国特許第4,755,386号、米国特許第4,053,684号、米国特許第4,292,299号、及び米国特許第4,226,648号に開示されている。

典型的経腸性錠剤

本発明経腸性パッカル錠方は以下の2成分を主成分として含むことができる：パッカル吸収可能な活性成分 (Ⅰ)、医薬上許容しうる緩衝剤、及び崩壊剤可能な崩壊剤含有錠剤層。

該可能な崩壊剤は通常、スターロス石しくはラクトース等の糖である。好ましい錠はフルビートル、特に約80ないし100パーセントの範囲の量のフルビートル H

質量%	成分	量
0.1	エストラジオール、H ₂ O	2.0 g
99.9	フルビートル H ₂ O	199.0 g
100.0	デジタル錠剤ナトリウム	10.0 g

約1000 PSIの圧縮圧を用いて、約0.05 g/錠の重量の錠剤を製造する。本パッチから約20,000錠が得られ、これらは投与時には約1分以内に崩壊する。該錠剤の崩壊は約1/10インチである。

実施例1

先の実施例1に述べた方法を用いて、下記の表1に記載する錠剤層を用いてパッカル錠を製造する。各打錠操作は、500、1000及び1200 PSIの圧縮圧で実行する。インピット崩壊試験の結果では、各片が約1分以内に崩壊するパッカル錠が製造されることが示されている。下記のフルビートルの量は、活性成分が迅速であるように減らされるべきでない。例えば、エストラジオールの通常量は0.2重量百分であるため、フルビートルの量は0.2%減らされることになる。例えばスコバリン等の異なる活性成分を用いる場合、フルビートルの全重量はそれに応じて減らされる。

フルビートル H ₂ O (% Ⅱ/Ⅲ)	スターリン錠 マダニシウム (% Ⅱ/Ⅲ)	デジタル錠剤 ナトリウム (% Ⅱ/Ⅲ)
99.0	0	2.0
97.0	0	3.0
99.0	0.2	1.0
97.0	0.2	2.0
99.0	0.2	3.0
99.5	0.5	1.0

Ⅰ、及び/又はスプレードライドフルビートルである。該可能性性用には、難水性活性成分のフルビートルも含まれる。このようなフルビートルには實質的に溶解する媒体及び崩壊剤性がある。この考え方は、崩壊剤性中のニセル可能性により、あるいは該可能性性用をその中にまんだ、体温付近で溶化して媒体を有することにより、若しくはそのような界面活性剤及び媒体を組み合わせて用いることにより、若しくは、不溶性薬物の溶解性を改善するためにこれらフルビートルを用いるというものである。混合界面活性剤にはブルコニップ、トウイン、ラウリル硫酸ナトリウム等があり、難溶性活性成分には種々のポリエチレングリコール、低粘度グリセリド (好ましくは約25ないし45の粘度を持つ) 及び種々の界面活性剤があり、これらは通常に添加される。

本発明パッカル錠方を使用される崩壊剤は、スターリン錠マダニシウム若しくはデジタル錠剤ナトリウム等の通常のいずれの崩壊剤でもよい。一般に、該崩壊剤は水溶性であることが望ましい。そこで、好ましい崩壊剤は約1ないし10パーセントの範囲の量のデジタル錠剤ナトリウムである。

本発明において有用な活性成分としては発明の言葉で述べたものがある。全重量は、所定の錠剤に対して用いられる用量に匹敵して異なり、活性成分としてエストラジオールを用いる場合は、1錠あたり約50マイクログラムないし約2ミリグラムの範囲の量である。

本発明の錠方は、単に結合を付与して完全に、錠層を必要とする錠剤層に圧縮することにより製造することができる。望ましい典型的錠剤は約1分の1インチ (0.035 cm) の厚さ約0.05インチ (0.127 mm) の厚さを持ち、投与時には約30秒ないし約5分、好ましくは約1分以内に崩壊するようなものである。

本発明を、以下の非限定例により具体的に説明する。

実施例1

以下の成分を種々のパッチV型プレッダーを用いて配合し、約5ないし10分程度溶ける。

スプレードライド フルビートル (% Ⅱ/Ⅲ)	スターリン錠 マダニシウム (% Ⅱ/Ⅲ)	デジタル錠剤 ナトリウム (% Ⅱ/Ⅲ)
99.0	0	2.0
97.5	0.5	2.0

上記の錠方及び崩壊データに基づけば、ここに述べた経腸性パッカル錠はパッカル吸収可能な活性成分を約1分以内にそのような媒体が必要に媒体に対して放出するであろう。

ここに述べた発明に従って活性成分を含有する、経腸性パッカル錠を口腔内の腫瘍の中に入れて溶解させるだけでよい。薬物は溶解後、全身に放出される。

薬物のこのような迅速な放出は、作用の迅速な開始が求められる場合に特に重要である。例えば、癌や腫瘍による不快感を和らげるためのスコバリンの迅速な投与は好ましい用途の1つである。同時にエストラジオールの迅速な放出は、得られる薬物動態が自然に起こる女性ホルモンの変化に併合を導くという点において重要である。

本発明の経腸錠剤及び幾つかの好ましい錠剤も上に示したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、むしろ以下の請求の範囲に定義される。

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁸

A 61 K

31/40
31/46
31/48
31/495
31/565
31/57
37/02
45/00
47/26

識別記号

庁内整理番号

7475-4C
7252-4C
7252-4C
7252-4C
7252-4C
7252-4C
8317-4C
8415-4C
7624-4C

B